






**TOPOGRAPHIC COMPOSITION CONTAINING 1-ISOBUTYL-1H- IMIDAZO
(4,5-C) QUINOLINE-4-AMINE, AND DIADERMICALLY ABSORBED
MEDICATION SYSTEM****Publication number:** JP2282327 (A)**Publication date:** 1990-11-19**Inventor(s):** SUTEIBUN EMU UITSUKU; HEREN JIEI SHIYURUTSU;
GUREGORII AARU NERUSON; AMITSUTO KEI MITORA;
SUTEIBUN EMU BAAJI**Applicant(s):** RIKER LABORATORIES INC**Classification:****- international:** C07D471/04; A61K9/00; A61K9/06; A61K9/70; A61K31/47;
A61K31/4709; A61K31/4738; A61K31/4745; A61K47/12;
A61P31/12; C07D471/00; A61K9/00; A61K9/06; A61K9/70;
A61K31/47; A61K31/4709; A61K31/4738; A61K47/12;
A61P31/00; (IPC1-7): A61K9/06; A61K9/70; A61K31/47;
A61K47/12; C07D471/04**- European:** A61K9/00M3; A61K9/70E; A61K31/47; A61K31/4709;
A61K47/12**Application number:** JP19890324874 19891214**Priority number(s):** US19880284933 19881215**Also published as:** JP2915034 (B2) EP0376534 (A1) EP0376534 (B1) ZA8909450 (A) NZ231655 (A)

more >>

Abstract of JP 2282327 (A)

PURPOSE: To obtain a virtually non-irritant pharmaceutical formulation raised in percutaneous infiltration, by incorporating 1-isobutyl-1H-imidazo[4,5- C]quinoline-4-amine and a specific fatty acid.

CONSTITUTION: This formulation comprises (A) 0.5-9wt.% of 1-isobutyl-1H- imidazo[4,5-C]quinoline-4-amine, (B) 3-45wt.% of a fatty acid selected from isostearic acid, oleic acid and their mixtures and (C) a vehicle. When examined according to the skin model of hair-free mouse, the percutaneous infiltration level of the formulation within 24h accounts for >=10wt.%, esp. >=15wt.% of the whole amount thereof involved in the examination.; This formulation is used in the form of cream containing 1-5wt.% of the ingredient A, 5-25wt.% of the ingredient B, and, at one's discretion, skin softener, emulsifier, thickening agent and/or antiseptic, or an ointment containing 0.5-5wt.% of the ingredient A, 3-25wt.% of the ingredient B, and an ointment base.

Data supplied from the esp@cenet database — Worldwide

⑫ 公開特許公報(A)

平2-282327

⑤Int. Cl.⁵A 61 K 31/47
9/06
9/70

識別記号

ADY
F
3 6 3

庁内整理番号

7375-4C
7624-4C
7624-4C※

④公開 平成2年(1990)11月19日

審査請求 未請求 請求項の数 4 (全 22 頁)

⑤4発明の名称 1-イソブチル-1H-イミダゾ〔4, 5-C〕キノリン-4-ア
ミンを含む局所的配合物及び経皮吸収投薬系

②特 願 平1-324874

②出 願 平1(1989)12月14日

優先権主張 ③21988年12月15日③米国(US)③284933

⑦2発 明 者 ステイヴン エム アメリカ合衆国 ミネソタ州 55144-1000 セント ポ
ウイツク ール スリーエム センター (番地なし)

⑦1出 願 人 ライカー ラボラトリ アメリカ合衆国 ミネソタ州 55144 セント ポール
ース インコーポレー スリーエム センター 225-5エス-01
テッド

⑦4代 理 人 弁理士 中 村 稔 外 8 名

最終頁に続く

明細書の浄書(内容に変更なし)

明 細 書

1. 発明の名称 1-イソブチル-1H-イミダ
ゾ〔4, 5-c〕キノリン-4
-アミンを含む局所的配合物及
び経皮吸収投薬系

2. 特許請求の範囲

- (1) 医薬物質 1-イソブチル-1H-イミダゾ
〔4, 5-c〕キノリン-4-アミンの局所的
及び/又は経皮吸収投薬のための実質的に刺激
性ではない製薬学的配合物であって、
- (a) 前記配合物の全重量に対して約 0.5 乃至 9
重量%の 1-イソブチル-1H-イミダゾ
〔4, 5-c〕キノリン-4-アミン、及び
- (b) 総量が前記配合物の全重量に対して約 3 乃
至 45 重量%の、イソステアリン酸、オレイ
ン酸及びそれらの混合物から成る群から選択
された脂肪酸を含む前記 1-イソブチル-
1H-イミダゾ〔4, 5-c〕キノリン-4
-アミンの製薬学的に許容しうるビヒクルを
含み、毛のないハツカネズミの皮膚モデルに

従って調べた時に前記配合物中に含まれる医
薬物質の総量の少なくとも約 10%の医薬物
質が 24 時間以内に浸透することを特徴とす
る配合物。

- (2) 油相と水性相の混合物を含むクリーム of 形態
の配合物であって、前記油相が

(a) 1-イソブチル-1H-イミダゾ〔4, 5
-c〕キノリン-4-アミン、

(b) 前記脂肪酸又は前記脂肪酸の混合物、

(c) 総量が前記配合物の全重量に対して約 5 乃
至 30 重量%の一種以上の皮膚軟化剤、

(d) 総量が前記配合物の全重量に対して約 2 乃
至 14 重量%の、非イオン界面活性剤及び三
価のカチオン乳化剤から成る群から選択され
た一種以上の乳化剤、及び

(e) 総量が前記配合物の全重量に対して約 3 乃
至 12 重量%の一種以上の増粘剤、

を含み、かつ前記水性相が前記配合物の全重量
に対して約 45 乃至 85 重量%の水を含む請求
項(1)記載の配合物。

- (3) 軟膏の形態の配合物であって、
- (a) 前記配合物の全重量に対して約 0.5 乃至 5 重量%の 1-イソブチル-1H-イミダゾ〔4, 5-c〕キノリン-4-アミン、
- (b) 総量が前記配合物の全重量に対して約 3 乃至 25 重量%のイソステアリン酸、オレイン酸及びそれらの混合物から成る群から選択された脂肪酸、及び
- (c) 前記配合物の全重量に対して約 60 乃至 95 重量%の製薬学的に許容しうる軟膏基剤、を含む請求項(1)記載の配合物。
- (4) 前記製薬学的に許容しうるビヒクルが、主成分として、4 乃至 10 個の炭素原子を含むアルキルアルコールの疎水性非重合体アクリル又はメタクリル酸エステルを含む感圧性アクリル系接着剤コポリマーを更に含み、前記コポリマーが前記配合物の全重量に対して約 5.5 乃至 8.5 重量%存在する請求項(1)記載の配合物。

3

米国特許第 4,722,941号には、吸収強化量の少くとも一種の 6 乃至 12 個の炭素原子を有する脂肪酸と任意に脂肪酸のモノグリセリドを含むビヒクル中に分布している薬理学的に活性な成分を含む容易に吸収される製薬学的配合物が開示されている。そのような配合物は、薬理学的に活性な塩基の吸収を増大させるのに特に有用であるとされている。

米国特許第 4,746,515号には、経皮吸収投薬しうる医薬物質が接触した皮膚を通して経皮吸収されるのを増大させるのにグリセリルモノラウレートを用いる方法が開示されている。

本発明は、医薬物質 1-イソブチル-1H-イミダゾ〔4, 5-c〕キノリン-4-アミンの局所的及び／又は経皮吸収投薬のための実質的に刺激性ではない製薬学的配合物を提供する。前記配合物は、

- a) 配合物の全重量に対して約 0.5 乃至約 9 重量%の 1-イソブチル-1H-イミダゾ〔4, 5-c〕キノリン-4-アミン；及び

5

3. 発明の詳細な説明

本発明は医薬物質を局所的又は経皮吸収投薬するための製薬学的配合物に関する。特に、本発明は医薬物質の皮膚浸透を増大させる化合物を含むクリーム、軟膏、感圧性接着剤塗料、及び接着剤をコーティングしたシート材料に関する。

1-イソブチル-1H-イミダゾ〔4, 5-c〕キノリン-4-アミンという化合物は米国特許第 4,689,338号に開示されており、抗ウイルス物質及びインターフェロン誘導物質として記載されている。この化合物の局所的投薬のための種々の製剤も記載されている。

米国特許第 4,751,087号には、ニトログリセリンの皮膚浸透強化剤としてエチルオレエートとグリセリルモノラウレートを組合せて使用することが開示されており、三成分は全て皮膚浸透パッチの接着剤層に含まれている。

米国特許第 4,411,893号には水性系の皮膚浸透強化剤として N, N-ジメチルドデシルアミン-N-オキシドを使用することが開示されている。

4

- b) 1-イソブチル-1H-イミダゾ〔4, 5-c〕キノリン-4-アミンの製薬学的に許容しうるビヒクルであって、イソステアリン酸、オレイン酸及びそれらの混合物から成る群から選択された脂肪酸を総量で配合物の全重量に対して約 3 乃至約 4.5 %含むビヒクルを含む。配合物はまた、本明細書に記載されている毛のないハツカネズミの皮膚のモデルにおいて試験した場合に 24 時間以内に配合物内に含まれる薬剤の総量の少くとも約 10 % (好ましくは少くとも約 15 %) が浸透することを特徴とする。

本発明による製薬学的配合物の顕著な要素は(a) 1-イソブチル-1H-イミダゾ〔4, 5-c〕キノリン-4-アミン及び(b)脂肪酸、すなわちイソステアリン酸及び／又はオレイン酸である。本発明の製薬学的配合物は、当業界において公知のいずれの形態でもよく、たとえばクリーム、軟膏、又は感圧性接着剤配合物であり、いずれの形態においても必要な要素を特定量含有すると共に、種々のその他の要素も更に含む。

6

本発明のクリームは好ましくは、クリーム全重量に対して約1乃至約5重量%の1-イソブチル-1H-イミダゾ〔4, 5-c〕キノリン-4-アミン；クリーム全重量に対して約5乃至約25重量%の脂肪酸；及び皮膚軟化剤、乳化剤、増粘剤、及び／又は防腐剤のような任意成分を含む。

本発明の軟膏は、1-イソブチル-1H-イミダゾ〔4, 5-c〕キノリン-4-アミン及び脂肪酸の他に軟膏基剤を含む。本発明の軟膏は好ましくは、約0.5乃至約9重量%、更に好ましくは約0.5乃至約5重量%の1-イソブチル-1H-イミダゾ〔4, 5-c〕キノリン-4-アミン；約3乃至約45重量%、更に好ましくは約3乃至約25重量%の脂肪酸；及び約60乃至約95重量%の軟膏基剤を含む。全ての重量%は軟膏の全重量に対してである。本発明の軟膏はまた任意に乳化剤、皮膚軟化剤及び増粘剤を含みうる。

本発明の感圧性接着剤配合物は、1-イソブチル-1H-イミダゾ〔4, 5-c〕キノリン-4-

-アミン、脂肪酸、及び接着剤を含む。本発明の感圧性接着剤配合物に使用される接着剤は、好ましくは1-イソブチル-1H-イミダゾ〔4, 5-c〕キノリン-4-アミンに対して実質的に化学的に不活性である。本発明の感圧性接着剤配合物は好ましくは、約0.5乃至約9重量%、更に好ましくは約3乃至約7重量%の1-イソブチル-1H-イミダゾ〔4, 5-c〕キノリン-4-アミン；約10乃至約40重量%、更に好ましくは約15乃至約30重量%、そして最も好ましくは約20乃至約30重量%の脂肪酸を含む。全ての重量%は感圧性接着剤配合物の全重量に対してである。

本発明の感圧性接着剤配合物はまた任意に一種以上の皮膚浸透強化剤を含みうる。本発明の感圧性接着剤配合物中に存在する皮膚浸透強化剤の総量は、好ましくは感圧性接着剤配合物の全重量に対して約3乃至約25重量%、更に好ましくは約3乃至約10重量%である。

本発明の感圧性接着剤をコーティングしたシー

7

ト材料は、テープ、パッチ、シート、又は包帯のような物品の形態で本発明の感圧性接着剤配合物から製造しうる。

本発明の配合物は、たとえばⅠ型又はⅡ型単純ヘルペス感染症のようなウイルス感染症の治療のために局所的及び／又は経皮吸収により1-イソブチル-1H-イミダゾ〔4, 5-c〕キノリン-4-アミンを投薬するのに用いうる。

本明細書において使用されている“実質的に刺激性ではない”という語句は、はじめはカンサス州トベカ（Topeka）にある米国の食物及び薬物協会により1959年に印刷され、食物及び薬物の行政機関の薬理学部門により作製された、ドレイズ（Draize）らによる“アプレイザル・オブ・ザ・セイフティ・オブ・ケミカルズ・イン・フード、ドラッグズ・アンド・コスメティックス

（Appraisal of the Safety of Chemicals in Food, Drugs and Cosmetics）”（第2版印刷1965年）に記載されているような白ウサギにおける従来の繰返し皮膚刺激試験において許容で

9

8

きない程度の皮膚の刺激をひきおこさない配合物を示す。

本発明は、1-イソブチル-1H-イミダゾ〔4, 5-c〕キノリン-4-アミン及びイソステアリン酸及び／又はオレイン酸のような脂肪酸を含むクリーム、軟膏及び接着剤塗料のような製薬学的配合物を提供する。本発明の配合物は、1-イソブチル-1H-イミダゾ〔4, 5-c〕キノリン-4-アミンの望ましい皮膚浸透を提供する。

1-イソブチル-1H-イミダゾ〔4, 5-c〕キノリン-4-アミンという化合物は公知の抗ウイルス物質であり、インターフェロンの生合成を誘導することも知られている。このものは、米国特許第4,689,338号に開示されている方法を用いて調製しうる。この化合物は、Ⅰ型又はⅡ型の単純ヘルペス感染症及び性器のいぼのようなウイルス感染症の治療に使用しうる。更に、この化合物がインターフェロン誘導物質であるという事実は、この化合物及びこの化合物を含む配合物がリウマ

10

チ様関節炎、いぼ、湿疹、B型肝炎、乾癬、多様の硬化症、血小板増加症、及び基底細胞癌及びその他の新生を起こす病気のような癌のような多くの他の病気の治療にも有用でありうることを示唆する。本発明の配合物中に存在する1-イソブチル-1H-イミダゾ〔4, 5-c〕キノリン-4-アミンの量は、目的の病気の再発を防ぐか又はその病気に対する免疫を促進する目的でそのような病気の状態を治療するのに有効な量であろう。その量は好ましくは配合物の全重量に対して約0.5乃至約9重量%である。

イソステアリン酸、オレイン酸又はそれらの混合物のような脂肪酸が本発明の配合物に含まれる。配合物中に存在する脂肪酸の総量は、好ましくは配合物の全重量に対して約3乃至約45重量%である。

本発明の製薬学的配合物は、クリーム、軟膏、感圧性接着剤配合物、又はその他の当業者に公知の形態のような形態であり、各特定の形態は特定量の1-イソブチル-1H-イミダゾ〔4, 5-

1 1

セチルアルコール、ステアリルアルコール及びセテアリルアルコールのような長鎖アルコール；ワセリン及び軽質鉱油のような炭化水素；又はアセチル化ラノリンのような皮膚軟化剤が本発明のクリームに含まれうる。クリームは一種以上のこれらの皮膚軟化剤を含みうる。本発明のクリーム中の皮膚軟化剤の総量は、好ましくはクリーム of 全重量に対して約5乃至約30重量%、更に好ましくは約5乃至約10重量%である。

Polysorbate 60（アイ・シー・アイ・アメリカズ（ICI Americas）から市販されている）、ソルビタンモノステアレート、ポリグリセリル-4オレエート、及びポリオキシエチレン（4）ラウリルエーテルのような非イオン界面活性剤乳化剤又はステアリン酸アルミニウムのような三価のカチオン乳化剤が本発明のクリームに含まれうる。クリームは一種以上の乳化剤を含みうる。一般的には乳化剤の総量は、好ましくはクリーム of 全重量に対して約2乃至約14重量%、更に好ましくは約2乃至約6重量%である。

1 3

c) キノリン-4-アミン及び脂肪酸を含むと共に、任意に種々のその他の要素を含む。医薬物質及び脂肪酸の好ましい量、及び本発明の配合物に使用される任意要素の量及び種類については、クリーム、軟膏、及び接着剤配合物に関して以下に論述する。

本発明によるクリームは1-イソブチル-1H-イミダゾ〔4, 5-c〕キノリン-4-アミン及び脂肪酸を含む。

クリーム中に存在する1-イソブチル-1H-イミダゾ〔4, 5-c〕キノリン-4-アミンの量は、好ましくはクリーム of 全重量に対して約0.5乃至約9重量%、更に好ましくは約1乃至約5重量%である。

本発明のクリーム中に存在する脂肪酸の総量は、好ましくはクリーム of 全重量に対して約3乃至約45重量%、更に好ましくは約5乃至約25重量%である。

本発明のクリームは任意に皮膚軟化剤、乳化剤、増粘剤及び／又は防腐剤を含みうる。

1 2

Veegum®K（アール・ティー・バンダービルト・カンパニー、インコーポレーテッド（R. T. Vanderbilt Company, Inc.）から市販されている）、及び長鎖アルコール（たとえばセチルアルコール、ステアリルアルコール又はセテアリルアルコール）のような製薬学的に許容しうる増粘剤が使用しうる。クリームは一種以上の増粘剤を含みうる。存在する増粘剤の総量は、好ましくはクリーム of 全重量に対して約3乃至約12重量%である。

メチルパラベン、プロピルパラベン及びベンジルアルコールのような防腐剤が本発明のクリーム中に存在しうる。そのような防腐剤の適量は、当業者には公知である。

ベンジルアルコール、乳酸、酢酸、ステアリン酸又は塩化水素酸のような追加の可溶化剤は任意に本発明のクリーム中に含まれうる。追加の可溶化剤を使用する場合には、存在する量は、好ましくはクリーム of 全重量に対して約1乃至約12重量%である。

1 4

本発明のクリームは、グリセリンのような湿潤剤、ステアリン酸ブチルのような皮膚浸透強化剤、及び追加の可溶化剤を任意に含む。

一つの成分がクリーム中において一つ以上の機能を果たしうることは当業者には公知である。たとえば、セチルアルコールは皮膚軟化剤及び増粘剤として作用しうる。

一般的には、クリームは油相及び水性相から成り、それらは混合してエマルジョンを形成する。好ましくは、本発明のクリーム中に存在する水の量は、クリームの全重量に対して約45乃至約85重量%である。

本発明のクリームの油相は、まず1-イソブチル-1H-イミダゾ〔4, 5-c〕キノリン-4-アミンと脂肪酸を混合し（クリームがベンジルアルコールを含む場合にはそれもこの時点で添加しうる）、時々攪拌しながら約50乃至85℃の温度に加熱することにより調製しうる。1-イソブチル-1H-イミダゾ〔4, 5-c〕キノリン-4-アミンが完全に溶解したと思われた時に、

残りの油相成分を添加し、溶解が完了すると思われるまで加熱を継続する。

水性相は、全てのその他の成分を混合し、攪拌しながら溶解が完了すると思われるまで加熱することにより調製しうる。

本発明のクリームは、一般的には約65乃至75℃の温度の水性相と油相を用い、水性相を油相に添加することにより調製される。得られるエマルジョンは、所望のクリームが得られるまで適するミキサー装置で混合される。

本発明の軟膏は、1-イソブチル-1H-イミダゾ〔4, 5-c〕キノリン-4-アミン及び脂肪酸の他に軟膏基剤を含有する。

本発明の軟膏中に存在する1-イソブチル-1H-イミダゾ〔4, 5-c〕キノリン-4-アミンの量は、好ましくは軟膏の全重量に対して約0.5乃至約9重量%、更に好ましくは約0.5乃至約5重量%である。

本発明の軟膏中に存在する脂肪酸の総量は、好ましくは軟膏の全重量に対して約3乃至約45重

15

量%、更に好ましくは約3乃至約25重量%である。

ワセリン又はpolyethylene glycol 400（ユニオン・カーバイド（Union Carbide）から入手しうる）とpolyethylene glycol 3350（ユニオン・カーバイドから入手しうる）の組合せのような製薬学的に許容しうる軟膏基剤を使用しうる。本発明の軟膏中に存在する軟膏基剤の量は、好ましくは軟膏の全重量に対して約60乃至約95重量%である。

本発明の軟膏はまた皮膚軟化剤、乳化剤及び増粘剤を任意に含む。皮膚軟化剤、乳化剤、及び増粘剤及びそれらの好ましい量は、クリームに関して既に述べた内容が本発明の軟膏においても一般的に通ずる。

本発明による軟膏は、1-イソブチル-1H-イミダゾ〔4, 5-c〕キノリン-4-アミンと脂肪酸を混合し、時々攪拌しながら約65℃の温度に加熱することにより調製しうる。1-イソブチル-1H-イミダゾ〔4, 5-c〕キノリン-

17

16

4-アミンが完全に溶解したと思われた時に、残りの成分を添加し、約65℃に加熱する。得られた混合物は、室温に冷却しながら適するミキサーで混合する。

本発明の感圧性接着剤配合物は、1-イソブチル-1H-イミダゾ〔4, 5-c〕キノリン-4-アミン、脂肪酸、及び感圧性接着剤ポリマーを含む。

本発明の感圧性接着剤配合物中に存在する1-イソブチル-1H-イミダゾ〔4, 5-c〕キノリン-4-アミンの量は、好ましくは接着剤配合物の全重量に対して約0.5乃至約9重量%、更に好ましくは約3乃至約7重量%である。存在する脂肪酸の量は、好ましくは接着剤配合物の全重量に対して約10乃至約40重量%、更に好ましくは約15乃至約30重量%、最も好ましくは約20乃至約30重量%である。

好ましくは、本発明の感圧性接着剤配合物に使用する接着剤ポリマーは1-イソブチル-1H-イミダゾ〔4, 5-c〕キノリン-4-アミンに

18

対して実質的に化学的に不活性である。接着剤ポリマーは、好ましくは配合物の全重量に対して約 55 乃至約 85 重量%存在する。適する接着剤ポリマーには、主成分として（すなわち、少なくともポリマー中の全モノマーの約 80 重量%）アルキルアルコールの疎水性非重合体アクリル又はメタクリル酸エステル（アルキルアルコールは 4 乃至 10 個の炭素原子を含む）を含むアクリル系接着剤が含まれる。適するモノマーの例は、“A モノマー”に関して以下で述べるようなものである。これらの接着剤ポリマーは更に、以下に記載されている“B モノマー”のようなその他のモノマーを少量含む。

好ましい接着剤には以下のとおりの A 及び B モノマーを含むアクリル系感圧性接着剤コポリマーが含まれる。モノマー A はアルキルアルコールの疎水性非重合体アクリル又はメタクリル酸エステルであり、アルキルアルコールは 4 乃至 10 個の炭素原子、好ましくは 6 乃至 8 個の炭素原子、最も好ましくは 8 個の炭素原子を含む。適する A モ

ノマーの例は、n-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシル、イソヘブチル、n-ノニル、n-デシル、イソヘキシル、2-エチルオクチル、イソオクチル及び 2-エチルヘキシルアクリレートである。

モノマー B は、アクリル酸；メタクリル酸；アルキル基中に 1 乃至 3 個の炭素原子を含むアルキルアクリレート及びメタクリレート；アクリルアミド；メタクリルアミド；低級アルキル置換アクリルアミド（すなわち、アルキル基は 1 乃至 4 個の炭素原子を含む）、たとえば n-ブチルアクリルアミド；ジアセトンアクリルアミド；n-ビニル-2-ピロリドン；ビニル n-ブチルエーテルのようなビニルエーテル；無水マレイン酸、ジメチルイタコネート及びモノエチルホルメート及びビニルペルフルオロ-n-ブチレートの誘導体のような置換エチレンから成る群から選択された強化モノマーである。好ましい B モノマーは、アクリル酸、メタクリル酸、前述のアルキルアクリレート及びメタクリレート、アクリルアミド、メタ

19

クリルアミド、及び前述の低級アルキル置換アクリルアミドである。最も好ましい B モノマーはアクリルアミドである。

本発明の感圧性接着剤配合物の一実施例においては、前述のような A 及び B モノマーを含む感圧性接着剤コポリマーは、好ましくはコポリマー中の全モノマーの全重量の約 80 乃至約 98 重量%の A モノマーを含む。A モノマーは更に好ましくは約 88 乃至約 98 重量%、最も好ましくは約 91 乃至約 98 重量%存在する。そのようなコポリマー中の B モノマーは、好ましくは感圧性接着剤コポリマー中にコポリマー中のモノマーの全重量の約 2 乃至約 20 重量%、更に好ましくは約 2 乃至約 12 重量%、最も好ましくは 2 乃至 9 重量%存在する。

本発明の感圧性接着剤配合物の別の実施例においては、接着剤コポリマーはコポリマー中の全モノマーの重量に対して約 60 乃至約 80 重量%（好ましくは約 70 乃至約 80 重量%）の前述のアルキルアルコールの疎水性非重合体アクリル又

20

はメタクリル酸エステル（すなわち、前述のモノマー A）；コポリマー中の全モノマーの重量に対して約 4 乃至約 9 重量%のアクリル酸、メタクリル酸、アルキル基に 1 乃至 3 個の炭素原子を含むアルキルアクリレート又はメタクリレート、アクリルアミド、メタクリルアミド、低級アルキル置換アクリルアミド、ジアセトンアクリルアミド及び N-ビニル-2-ピロリドンから成る群から選択された強化モノマー；及びコポリマー中の全モノマーの重量に対して約 15 乃至約 35 重量%

（好ましくは約 15 乃至約 25 重量%）の酢酸ビニルを含む。この実施例においては、好ましいアクリル酸又はメタクリル酸エステルはイソオクチルアクリレートであり、好ましい強化モノマーはアクリルアミドである。

前述の接着剤コポリマーは公知であり、それらの調製法は当業者には公知であって、たとえば米国特許（RE）第 24,906 号（ウルリッヒ（Ulrich））に記載されている。重合反応は、有機ペルオキシド（たとえば、ベンゾイルペルオキシド）又は有

21

22

機アゾ化合物（たとえば、デュポン（DuPont）から“Vazo 5 2”という商標名で市販されている 2, 2'-アゾビス（2, 4-ジメチルペンタンニトリル）のようなラジカル開始剤を用いて実施する。

前述のような感圧性接着剤はもともとゴム状で粘着性であり、熱及び光に対して安定であるから、増粘剤や安定剤を添加する必要はない。しかしながら、必要であれば添加しうる。

本発明の感圧性接着剤配合物はまたグリセリルモノラウレート、エチルオレエート、イソプロピルミリステート、ジイソプロピルアジベート及び N, N-ジメチルドデシルアミン-N-オキシドのような皮膚浸透強化剤を単一成分として、又は二成分以上の組合せで任意に含みうる。皮膚浸透強化剤は、好ましくは感圧性接着剤ポリマー又はコポリマーと実質的に均質な混合物を形成する。本発明の感圧性接着剤配合物中に存在する皮膚浸透強化剤の総量は、好ましくは接着剤配合物の全重量に対して約 3 乃至約 25 重量%、更に好まし

くは約 3 乃至約 10 重量%である。

皮膚浸透強化剤が単一成分の場合には、好ましくはイソプロピルミリステート、ジイソプロピルアジベート、エチルオレエート、又はグリセリルモノラウレートのような皮膚浸透強化剤である。

皮膚浸透強化剤の組合せを用いる場合には、好ましくはエチルオレエートとグリセリルモノラウレート；エチルオレエートと N, N-ジメチルドデシルアミン-N-オキシド；グリセリルモノラウレートと N, N-ジメチルドデシルアミン-N-オキシド；及びエチルオレエートとグリセリルモノラウレート及び N, N-ジメチルドデシルアミン-N-オキシドのような組合せである。

本発明の感圧性接着剤配合物は、乾燥接着剤、1-イソブチル-1H-イミダゾ（4, 5-c）キノリン-4-アミン、脂肪酸、及び皮膚浸透強化剤と有機溶媒との混合により調製しうる。好ましい有機溶媒はメタノール及び酢酸エチルである。接着剤塗料の全固体含量は、好ましくは接着剤塗料の全重量に対して約 15 乃至約 40 重量%、更

2 3

に好ましくは約 20 乃至約 35 重量%である。得られた混合物は約 20 乃至 72 時間振盪又は混合する。この方法を用いる場合には、1-イソブチル-1H-イミダゾ（4, 5-c）キノリン-4-アミンが超微粉碎された形（すなわち、直径 1~2 μ の粒度）であることが好ましい。混合物は振盪中任意に加熱しうる。

好ましい方法においては、1-イソブチル-1H-イミダゾ（4, 5-c）キノリン-4-アミンを脂肪酸と混合し、完全に溶解したと思われるまで 40℃において振盪する。残りの成分を添加し、混合物を約 20 乃至 72 時間振盪する。

前述の感圧性接着剤配合物は、好ましくはフィルムのようなシート材料の適する支持体の一表面上にコーティングして感圧性接着剤をコーティングしたシート材料を形成する。本発明の感圧性接着剤をコーティングしたシート材料は、適する剥離ライナーに所定の均一の厚さに湿った接着剤配合物をナイフ塗布することにより調製しうる。次いでこの接着剤をコーティングした剥離ライナー

2 5

2 4

を従来の方法で乾燥させて支持体上に積層する。適する剥離ライナーには、ポリエステルウェブ、ポリエチレンウェブ、又はポリスチレンウェブ、又はポリエチレンをコーティングした紙のような公知のシート材料にダウベルト・カンパニー

（Daubert Co.）から Daubert 164 Z という商標名で市販されているような適するシリコーン型の塗料をコーティングした従来の剥離ライナーが含まれる。支持体は、所望に応じて吸蔵可能、吸蔵不能又は呼吸可能なフィルムでもよい。支持体は、ポリエチレン、特に低密度ポリエチレン、線状低密度ポリエチレン、高密度ポリエチレン、ランダム配向ナイロン繊維、ポリプロピレン、エチレン-酢酸ビニルコポリマー、ポリウレタン、及びレーヨン等のような従来の感圧性接着テープ用材料のいずれでもよい。ポリエチレン-アルミニウム-ポリエチレン複合材料のような層状の支持体も適する。支持体は、実質的に接着剤塗料の成分と反応性であるべきではない。現在のところ好ましい支持体は低密度ポリエチレンである。

2 6

本発明の感圧性接着剤をコーティングしたシート材料は、テープ、パッチ、シート、包帯又は当業者に公知のその他の形態のような物品形態に製造しうる。

好ましくは、パッチの形態の物品は本発明の接着剤をコーティングしたシート材料から製造され、哺乳動物の皮膚に適用される。パッチは1-イソブチルー1H-イミダゾ〔4, 5-c〕キノリン-4-アミンの特定の所望の治療学的効果を保持するために必要に応じて新しいパッチと交換する。

以下に記載する実施例においては、以下の試験法を用いた。

インビトロ試験法

動物の皮膚はヒトの皮膚と比べて医薬物質浸透性が非常に異なることが知られているけれども、順位の関係が一般的に種々の医薬物質について観察される（ニューヨーク州チャーチル・リビングストンのエイチ・メイパッチ（H. Maibach）編（1975年）“アニマル・モーズ・イン・ダーマトロジー（Animal Modes in Dermatology）”

の第103乃至119頁のエム・ジェイ・バーテック（M. J. Bartek）及びジェイ・エイ・ラバド（J. A. LaBudde）の文献参照）。毛のないハツカネズミの皮膚は、ステロイド及びその他の低分子を有する拡散セルにおいて使用するのに容易に入手しうる動物の皮膚として推せんされた（アール・ビー・スタウトン（R. B. Stoughton）によるArch. Derm. 第99巻第753頁（1969年）、ジェイ・エル・コーエン（J. L. Cohen）及びアール・ビー・スタウトンによるJ. Invest. Derm. 第62巻第507頁（1974年）、アール・ビー・スタウトンによる“アニマル・モーズ・イン・ダーマトロジー”第121乃至131頁参照）。本明細書において使用されている特定の試験方法においては、40～80日（年令）のメスの毛のないハツカネズミ（ジャクソン・ラボラトリー（Jackson Laboratory）から市販されている、Strain HRS/J）から除去された毛のないハツカネズミの皮膚を用いた。皮膚は使用するまで氷上に保持し、好ましくは殺してから8時間以内

27

に使用した。ハツカネズミの皮膚は図面に示した種類の拡散セルに接してにすえつけた。セルは文献、たとえばジェイ・エル・コーエン、アール・ビー・スタウトンによるJ. Invest. Derm. 第62巻第507頁（1974年）及びアール・ビー・スタウトンによるArch. Derm. 第99巻第753頁（1964年）に記載されたものからモデル化されている。図面に示されるように、ハツカネズミの皮膚20をボールジョイントクランプ23により保持されているセルの上方及び下方部分（21及び22）間に表皮側を上にしてすえつけた。

すえつけた皮膚の下のセル部分には0.1Nの塩化水素酸を完全に満たし、受容体流体を皮膚と接触させた。受容体流体は磁気攪拌棒24及び磁気攪拌器（図示せず）を用いて攪拌した。試料取出し口25は使用する時以外はParatilm®のような材料でおおった。

クリーム又は軟膏を評価する場合には、約100mgの配合物を、皮膚が拡散セル内にすえつけられた場合に受容体流体と接触する皮膚の領域のみを

28

平坦な層でおおうように皮膚の表皮側に塗布する。接着剤をコーティングしたシート材料を評価する場合には、皮膚を拡散セル上にすえつけ、2.056cm²のパッチを皮膚に貼りつけ、加圧すると皮膚と一様に接触する。一般的に、クリーム又はパッチは受容体流体が皮膚の下のセルに添加される前に皮膚に適用した。

次いでセルを一定温度（32±2℃）の室内に置いた。一定の温度に保持するために、室には空気を循環させるためのファンが具備されており、恒温槽に結合した熱交換器が設けられている。受容体流体は、実験の間中皮膚の表皮側に一様な試料及び還元（reduced）拡散バリアー層を確保するために磁気攪拌棒により攪拌した。受容体流体の試料を特定の時間に除去した。抜き取られた受容体流体は、以下のようにして従来の高圧液体クロマトグラフィーにより医薬物質含量について分析された。

粒度5μmのZorbax® C₈（イー・アイ・デュボン・ド・ヌーモア・アンド・カンパニー（E. I.

30

29

DuPont de Nemours & Company) から市販されているオクチルシラン) を含む 1.5 cm のカラムを用いた。移動相は 35% のアセトニトリル / 65% の、0.2% のテトラメチルアンモニウムヒドロキシドと 0.2% の 1-ドデカンスルホネートナトリウムを含む水 (容量 / 容量) であって、移動相の pH は磷酸で 2.0 に調整した。流速は 2 ml / 分であった。254 nm における紫外光の検出を用いた。特定の時間に皮膚に浸透する医薬物質の量は、皮膚に投薬した量の % として計算した。

このインビトロ法は、特許請求の範囲において毛のないハツカネズミの皮膚のモデルとして言及されている。このモデルが言及されている特許請求の範囲においては、皮膚浸透の値は異なるハツカネズミの皮膚を用いた 4 種の測定の前平均値である。

インビボ試験法

本発明の配合物はまた単純ヘルペスウイルス II 型に感染したテンジクネズミの障害形成を阻害する能力及びテンジクネズミにおけるインターフェ

3 1

に HSV-2 (1×10^{-5} プラーク形成単位 / ml) で飽和した綿棒で感染させた。本発明の配合物を、処理及び未処理動物における障害の発生の比較により評価した。外部の障害は特にことわりのない限り以下のスケールを用いて 10 日間毎日記録した。0、障害なし；1、赤く膨潤；2、少量の小さな水泡；3、大きな水泡；4、大きな潰瘍及び壊死；5、麻痺。障害阻害の % は以下のようにして計算した。 $100 - [(\text{処理したグループの最大障害の数値の合計数} / \text{感染させた対照グループの最大障害の数値の合計数}) \times 100]$ 。

テンジクネズミにおけるインターフェロンの量は、投薬してから 17 乃至 24 時間後に麻酔したテンジクネズミの心臓に針をさして血液をとることにより追跡した。各動物の血清について別々に以下のようにしてインターフェロン活性度を分析した。

血清を希釈して、テンジクネズミの繊維芽細胞を用い 37℃ において一晩 96 穴のマイクロタイタープレート中で培養させた。次いで培養された

ロン製造を誘導する能力について生体内でも評価しうる。

本明細書において使用される特定の試験法においては、配合物を塗布する前にテンジクネズミの背中を穏和な清浄剤で洗浄することにより配合物の浸透が最適となるように注意した。一回の治療は 24 時間毎に行なわれた。クリーム又は軟膏を評価する場合には、200 μ l の配合物をテンジクネズミの背中に局所的に塗布してこすり、Hill-top Chamber でおおい、Medipore® ブランドテープ (3 M から市販されている) をまきつけた。接着剤をコーティングしたシート材料を評価する場合には、特定の寸法のパッチの形態の製品をテンジクネズミの背中に塗布し、Medipore® ブランドテープをまきつけた。パッチを 24 時間適する位置に塗布したのち除去し、テンジクネズミに以下のようにしてウイルスを感染させた。

メスのハートレー (Harley) のテンジクネズミ (150 ~ 200 g) から乾燥した綿棒で膈内部分をすりかした。次いでテンジクネズミの膈内

3 2

細胞を、2 日間で未処理の細胞を殺すのに十分なメンゴウイルス (mengovirus) の接種材料でチャレンジした。そのようなチャレンジの 2 日後、細胞を顕微鏡で調べ、メチルバイオレットで染色したのち細胞がそのままかどうか調べた。結果は活性度 / ml で表わした。活性度 / ml とは、細胞をウイルスのチャレンジから保護する最高の血清の希釈度を示す。典型的には未処理のテンジクネズミの対照標準値は約 100 より小さい活性度 / ml を示す。観察される活性度 / ml の値は 100 を越す。

固有粘度の測定

以下の実施例に示される固有粘度は、当業者に使用されている従来の方法により得られた。接着剤の希釈溶液の粘度の測定では、同一条件下での対照標準の結果と比べると明らかに相対分子量が示される。重要なのは比較の値であって、絶対値は必要ない。実施例においては、高分子溶液 (25℃ に制御された水浴中の 0.2 g ポリマー / 1 ml のテトラヒドロフラン) 10 ml の流動時間を測定

3 3

3 4

するためのCannon-Fenske #50粘度計を用いて固有粘度が得られた。実施例と比較例は同一条件下で実施された。試験方法は以下のとおりであり、使用した装置については、ウィリー・インターサイエンス (Wiley-Interscience) 第2版 (1971年)、エフ・ダブリュー・ビルマイヤー (F.W. Billmeyer) によるテキストブック・オブ・ポリマー・サイエンス (Textbook of Polymer Science) の第84乃至85頁高分子鎖及びそれらの特性決定D. 溶液粘度及び分子の寸法に詳細に説明されている。

以下の実施例は本発明を説明するために提供されているが、限定するつもりはない。部及び%については指定がない限り重量による。

調製法 1

イソオクチルアクリレート／アクリルアミド
コポリマーの実験室規模の調製

114 gの口の狭いガラスびんに、18.6 gのイソオクチルアクリレート、1.4 gのアクリルアミド、0.04 gのベンゾイルペルオキシド、27.0

3 5

ルと混合した114 gの Lucidol®70を反応器に入れた。9.0時間反応させた後、更に2.3 kgの酢酸エチルと混合した114 gの Lucidol®70開始剤を反応器に入れた。残存モノマーの濃度のガスクロマトグラフィーの評価により測定された%転化率が98%以上になるまで反応を継続した。得られたポリマー溶液を酢酸エチル／メタノール (90/10) で希釈して25~28%の固体とし、12回/分の速度のスピンドル#4で測定されたブルックフィールド粘度は17,000乃至21,000 cpsであった。酢酸エチル中で測定されたポリマーの固有粘度は1.3~1.4 dl/gであった。

前述の方法は、調製法1に従って調製された感圧性接着剤に相当する感圧性接着剤を本発明の実施において提供することが見い出された。

イソオクチルアクリレート：アクリルアミド (93:7) 接着剤コポリマーの酢酸エチル／メタノール (90:10) 溶液 (25~30%固体溶液) を、ナイフ塗布機で0.5 mmの厚さに剥離ラ

3 7

gの酢酸エチル及び3.0 gのメタノールを添加した。溶液を1 dl/分の流速で35秒間窒素でバージした。びんを密封し、55℃において24時間回転する水中に置き、実質的に完全に重合させた。ポリマーを酢酸エチル／メタノール (90/10) で希釈して23.2%の固体とし、酢酸エチル中で測定された固有粘度は1.26 dl/gであった。

調製法 2

イソオクチルアクリレート／アクリルアミド
コポリマーのパイロットプラント規模の調製

155 kgのイソオクチルアクリレート、11.6 kgのアクリルアミド、209.1 kgの酢酸エチル及び23.2 kgのメタノールをきれいな乾燥した反応器に入れた。中程度の攪拌を行った。55℃の誘導温度に加熱しながら、バッチを窒素で脱酸素した。2.3 kgの酢酸エチルと混合した114 gの Lucidol®70開始剤 (ペンウォルト・コーポレーション (Pennwalt Corp.) から入手しうる) を反応器に添加した。反応中温度は55℃に保持した。5.5時間反応させた後、2.3 kgの酢酸エチ

3 6

イナーの両側にコーティングした。接着剤をコーティングした積層品をまず82℃において3分間乾燥させ、次いで116℃において3分間乾燥させた。次いで乾燥した接着剤塗料を剥離ライナーから剥し、ガラスびんの中に入れた。前述の方法により、接着剤コポリマー中の残存モノマーの量は減少した。

調製法 3

イソオクチルアクリレート：アクリルアミド：
酢酸ビニル (75:5:20) コポリマーの調製

120.0 gのイソオクチルアクリレート、8.0 gのアクリルアミド、32.0 gの酢酸ビニル、0.32 gの過酸化ベンゾイル、216.0 gの酢酸エチル及び24.0 gのメチルアルコールを用い、前述の調製法1の手順を繰返した。得られたポリマーを酢酸エチル／メチルアルコール混合物で希釈し、21.52%の固体とした。接着剤ポリマーを酢酸エチル中0.15 g/dlの濃度で測定した固有粘度は1.40 dl/gであった。Brookfield 粘

3 8

度は 2,300 cps であった。

調製法 4

イソオクチルアクリレート：アクリルアミド：
酢酸ビニル（75：5：20）コポリマーの調製

621.0 g のイソオクチルアクリレート、41.4 g のアクリルアミド、165.6 g の酢酸ビニル、1.656 g の 2, 2'-アゾビス（2, 4-ジメチルペンタニトリル）（デュポン・カンパニー（DuPont Company）から Vazo[®] 52 として入手しうる）、884.52 g の酢酸エチル及び 87.48 g のメタノールを混合することによりマスターバッチを調製した。得られた溶液 400 g をこはく色の 1 クォートのびんに入れた。1 ℓ/分の流速で 2 分間窒素を用いびんをバージした。びんを密封し、45℃において 24 時間回転する水浴中に置き、実質的に完全に重合させた。コポリマーを 250 g の酢酸エチル/メタノール（90/10）で希釈して 26.05% の固体とし、酢酸エチル中 0.15 g/ℓ の濃度で測定された固

有粘度は 1.27 dl/g であった。Brookfield 粘度は 5580 cps であった。

実施例 1

本発明によるクリームを以下の成分から調製した。

油 相	重量%	量
1-イソブチル - 1 H-イミダゾ 〔4,5-C〕キノリン-4-アミン	1.0	40.0 g
イソステアリン酸	10.0	400.0 g
ベンジルアルコール	2.0	80.0 g
セチルアルコール	2.2	88.0 g
ステアリルアルコール	3.1	124.0 g
polysorbate 60	2.55	102.0 g
ソルビタン モノステアレート	0.45	18.0 g
水性相		
グリセリン	2.0	80.0 g
メチルパラベン	0.2	8.0 g
プロピルパラベン	0.02	0.8 g
精製水	76.48	3059.2 g

前記の物質を以下の手順に従って混合した。

39

グリセリン、メチルパラベン、プロピルパラベン及び水を秤量して 4 ℓ のガラス製ビーカーに入れ、パラベンが溶液となるまで攪拌しながらホットプレート上で加熱した（温度は 80℃に達した）。イソステアリン酸及び 1-イソブチル-1 H-イミダゾ〔4, 5-c〕キノリン-4-アミンを秤量して 8 ℓ のステンレス鋼製ビーカーに入れ、アミンが溶液となるまでホットプレート上で加熱した（温度は 69℃に達した）。ベンジルアルコール、セチルアルコール、ステアリルアルコール、ポリソルベート（polysorbate）60 及びソルビタンモノステアレートをイソステアリン酸の溶液に添加し、全ての物質が溶解するまでホットプレート上で加熱した（温度は 75℃に達した）。ほぼ同じ温度（65～75℃）の両方の相を用い、水性相を油相に添加した。混合物を 13 分間ホモジナイザーで混合し、次いで冷たい水浴中に入れ、7.62 cm（3 インチ）のプロペラで 40 分間混合した（温度は 29℃であった）。得られたクリームをガラス製の広口びんに入れた。

40

実施例 2～9

実施例 1 記載の一般的な方法を用い、第 1 表及び第 2 表に示すクリーム配合物を調製した。

41

42

第 1 表

油 相	重 量 %			
	例			
	2	3	4	5
1-イソブチル-1H-イミダゾ 〔4, 5-c〕キノリン-4-アミン	1.0	1.0	1.0	1.0
イソステアリン酸	10.0	10.0	5.0	5.0
ベンジルアルコール	-	2.0	-	-
セチルアルコール	-	1.7	-	-
ステアリルアルコール	-	2.3	-	-
セテアリールアルコール	6.0	-	6.0	6.0
polysorbate 60	2.55	2.55	2.55	2.55
ソルビタンモノステアレート	0.45	0.45	0.45	0.45
Brij [®] 30 [*]	-	-	-	10.0
<u>水性相</u>				
グリセリン	2.0	2.0	2.0	2.0
メチルパラベン	0.2	0.2	0.2	0.2
プロピルパラベン	0.02	0.02	0.02	0.02
精製水	77.78	77.78	82.78	72.78

Brij[®] 30 (ポリオキシエチレン (4) ラウリルエーテル) はアイ・シー・アイ・アメリカズ・インコーポレーテッド (ICI Americas, Inc.) から入手しうる。

第 2 表

油 相	重 量 %			
	例			
	6	7	8	9
1-イソブチル-1H-イミダゾ (4, 5-c)キノリン-4-アミン	1.0	1.0	1.0	1.0
イソステアリン酸	10.0	25.0	10.0	6.0
ベンジルアルコール	-	2.0	-	2.0
セチルアルコール	-	2.2	1.7	-
ステアリルアルコール	-	3.1	2.3	-
セテアリールアルコール	6.0	-	-	6.0
polysorbate 60	2.55	3.4	2.55	2.55
ソルビタンモノステアレート	0.45	0.6	0.45	0.45
Brij [®] 30	10.0	-	-	-
<u>水性相</u>				
グリセリン	2.0	2.0	2.0	2.0
メチルパラベン	0.2	0.2	0.2	0.2
プロピルパラベン	0.02	0.02	0.02	0.02
精製水	67.78	60.48	79.78	79.78

実施例 10

本発明によるクリームを以下の成分から調製した。

油 相	重量%	量
1-イソブチル-1H-イミダゾ 〔4,5-c〕キノリン-4-アミン	1.0	3.00 g
イソステアリン酸	5.0	15.0 g
白色ワセリン	15.0	45.0 g
軽質鉱油	12.8	38.4 g
ステアリン酸アルミニウム	8.0	24.0 g
セチルアルコール	4.0	12.0 g
Witconol® 14 ^a	3.0	9.00 g
アセチル化ラノリン	1.0	3.0 g
プロピルパラベン	0.063	0.19 g
水性相		
Veegum® K ^b	1.0	3.0 g
メチルパラベン	0.12	0.36 g
精製水	49.017	147.05 g

^a Witconol® 14 (ポリグリセリル-4オレエー

45

加熱した。双方の相を75℃にして、ホモジナイザーで混合しながら水性相をゆっくり油相に添加した。約80℃の温度に保持しながら混合を30分間継続した。次いで広口びんに蓋をして配合物を冷却した。

実施例 11

本発明による軟膏を以下の成分から調製した。

	重量%	量
1-イソブチル-1H-イミダゾ 〔4,5-c〕キノリン-4-アミン	1.0	0.20 g
イソステアリン酸	5.0	1.00 g
鉱油	12.8	2.56 g
白色ワセリン	65.2	13.04 g
セチルアルコール	4.0	0.80 g
アセチル化ラノリン	1.0	0.20 g
Witconol® 14	3.0	0.60 g
ステアリン酸アルミニウム	8.0	1.60 g

前記の物質を以下の手順に従って混合した。

1-イソブチル-1H-イミダゾ〔4,5-c〕キノリン-4-アミン及びイソステアリン酸をガ

47

ス）はウィットコ・ケミカル・コーポレーション（Witco Chemical Corp.）の有機部門から入手しうる。

^bVeegum® K(コロイド状珪酸マグネシウムアルミニウムはアール・ティー・バンダービルト・カンパニー・インコーポレーテッド(R.T. Vanderbilt Company Inc.) から入手しうる。

前記の物質を以下の手順に従って混合した。

1-イソブチル-1H-イミダゾ〔4,5-c〕キノリン-4-アミン及びイソステアリン酸を秤量してガラス製の広口びんに入れ、時々攪拌しながらアミンが溶解するまで加熱した（温度は68℃に達した）。この溶液に、ワセリン、鉱油、ステアリン酸アルミニウム、セチルアルコール、Witconol® 14、アセチル化ラノリン及びプロピルパラベンを添加した。混合物を75℃に加熱した。別のビーカーで、メチルパラベンと水を混合し、パラベンが溶解するまで加熱した（温度は61℃に達した）。水溶液にVeegum® Kを添加し、ホモジナイザーで混合しながら30分間75℃に

46

ラス製の広口びんに入れ、攪拌しながらアミンが溶解するまで加熱した。残りの成分を添加し、得られた混合物を65℃に加熱し、次いで室温に冷却しながら混合した。

実施例 12

実施例11の一般的な手順を用い、以下の成分を含む軟膏を調製した。

	重量%	量
1-イソブチル-1H-イミダゾ 〔4,5-c〕キノリン-4-アミン	1.0	0.20 g
イソステアリン酸	6.0	1.20 g
polyethylene glycol 400	55.8	11.16 g
polyethylene glycol 3350	32.6	6.52 g
ステアリルアルコール	4.6	0.92 g

実施例 13~15

第3表に示される成分を用い、本発明のクリームを調製した。1-イソブチル-1H-イミダゾ〔4,5-c〕キノリン-4-アミンを溶解させるのにイソステアリン酸と共にベンジルアルコー

48

ルを用いること以外は実施例 1 の一般的な方法を用いて配合物を調製した。

第 3 表

油 相	実 施 例		
	1 3	1 4	1 5
	重 量 %		
1 - イソブチル - 1 H - イミダゾ 〔4, 5 - c〕キノリン-4-アミン	5.0	5.0	4.85
イソステアリン酸	25.0	25.0	24.3
ベンジルアルコール	2.0	2.0	1.94
セチルアルコール	2.2	2.2	1.16
ステアリルアルコール	3.1	3.1	1.75
ワセリン	3.0	-	2.91
ポリソルベート 60	3.4	3.4	4.13
ソルビタン モノステアレート	0.6	0.6	0.73
ステアリン酸	-	-	9.71
水性相			
グリセリン	2.0	2.0	1.94
メチルパラベン	0.2	0.2	0.19
プロピルパラベン	0.02	0.02	0.02
精製水	53.48	56.48	46.39

4 9

前記の物質を以下の手順に従って混合した。
イソステアリン酸及び 0.8 g の 1 - イソブチル - 1 H - イミダゾ〔4, 5 - c〕キノリン-4-アミンをガラス製広口びんの中で混合し、攪拌しながらアミンが溶解するまで加熱した。残りの油相成分をこの溶液に添加し、混合物を約 70℃に加熱した。水性相の成分を秤量して別のビーカーに入れ、攪拌しながらアミン及びパラベンが溶解するまで加熱した。双方の相を約 70℃とし、水性相を油相に添加し、混合物が室温に冷却するまでプロペラで混合した。

実施例 1 7

本発明の実施例 1 ～ 16 の配合物を、前述の毛のないハツカネズミの皮膚モデルで調べた。結果を第 4 表にまとめた。

第 4 表

配合物	測定数	24時間における 平均 % 浸透
実施例 1	8 ^a	21.1 ± 7.2
実施例 2	16 ^a	14.7 ± 4.2
実施例 3	4	19.5 ± 3.9

5 1

実施例 1 6

本発明によるクリームを以下の成分から調製した。

油 相	重量 %	量
1 - イソブチル - 1 H - イミダゾ 〔4, 5 - c〕キノリン-4-アミン	4.0	0.80 g
イソステアリン酸	20.0	4.00 g
ベンジルアルコール	2.0	0.40 g
セチルアルコール	2.2	0.49 g
ステアリルアルコール	3.1	0.62 g
ポリソルベート 60	3.4	0.68 g
ソルビタン モノステアレート	0.6	0.12 g
水性相		
1 - イソブチル - 1 H - イミダゾ 〔4, 5 - c〕キノリン-4-アミン	1.0	0.2 g
グリセリン	2.0	0.4 g
85% 乳酸	1.0	0.22 g
メチルパラベン	0.2	0.04 g
プロピルパラベン	0.02	0.004 g
精製水	60.48	12.0 g

5 0

実施例 4	12 ^a	14.3 ± 3.6
実施例 5	4	17.2 ± 2.0
実施例 6	4	36.8 ± 4.3
実施例 7	4	37.5 ± 13.1
実施例 8	4	18.8 ± 2.0
実施例 9	4	22.4 ± 4.8
実施例 10	8 ^a	32.7 ± 4.1
実施例 11	4	21.6 ± 1.4
実施例 12	4	14.3 ± 0.6
実施例 13	4	58.6 ± 9.2
実施例 14	8 ^a	39.6 ± 7.4
実施例 15	4	28.9 ± 4.2
実施例 16	8 ^a	33.0 ± 9.6

^a 測定は 4 つずつ異なる日に行った。

表に示されるように、本発明の配合物は有意量の活性成分を浸透させた。

本発明の数種の配合物については、前述のテングネズミのモデルで調べた。結果を第 5 表にまとめた。

5 2

第 5 表

配合物	障害阻害 %	インターフェロンの量 (活性度 / m l)
実施例 1	95	> 12,800
実施例 2 *	43	1,333
実施例 2 *	40	5,066
実施例 6	29	2,133
実施例 10	30	1,866
実施例 13	60	1,200
実施例 16	50	5,800

* 実施例 2 の配合物を 2 つの別の時に調べた。

実施例 1 の配合物を再び豚内のテンジクネズミモデルで調べた。動物を感染後 6 時間から 4 日間 1 日に 2 回治療すること以外方法は前述のとおりであった。結果を第 6 表にまとめた。

第 6 表

配合物	障害阻害 %	インターフェロンの量 (活性度 / m l)
実施例 1	71	1200

5 3

リセリルモノラウレート を 3.0 % 及び 1-イソブチル-1 H-イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン-4-アミン を 2.9 % 含有していた。次いでこの物質を 0.008 cm (3 ミル) の低密度ポリエチレン支持体と積層し、2.056 cm² のパッチに打抜いた。拡散装置及び前述の方法を用い、毛のないハツカネズミの皮膚への浸透を測定した。3 回の独立した測定を行った。24 時間における平均浸透は投薬量の 46.5 % であった。

実施例 1 9 及び比較例 2 0

実施例 1 8 に記載した方法を用い、以下に示す配合物を調製して毛のないハツカネズミの皮膚への浸透を測定した。使用した接着剤はイソオクチルアクリレート : アクリル酸 (9 4 : 6) のコポリマーで、その固有粘度は酢酸エチル中で 1.45 ~ 1.60 dl / g であった。使用した溶媒はヘプタン : イソプロパノール (7 0 : 3 0) であった。2.056 cm² のパッチを用いた。3 回の独立した測定を行ない、結果を平均した。

5 5

実施例 1 8

前述の調製法 2 において調製した 9 3 : 7 イソオクチルアクリレート : アクリルアミド接着剤コポリマー 5.9415 g、イソステアリン酸 1.5126 g、エチルオレエート 2.0075 g、グリセリルモノラウレート 0.3021 g、1-イソブチル-1 H-イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン-4-アミン (超微粉) 0.2936 g、及び 9 0 : 1 0 酢酸エチル : メタノール 23.7 g の混合物を小さなガラス製広口びんに入れた。広口びんを水平振盪機上に置き、室温で約 1 3 時間振盪した。配合物を 0.05 cm (2 0 ミル) の厚さで 0.013 cm (5 ミル) のダウバート (Daubert) 1 6 4 Z ライナー上にコーティングした。積層品を 40.6 °C (105 °F) において 3 分間、85 °C (185 °F) において 2 分間、更に 99 °C (210 °F) において 2 分間オーブン乾燥させた。得られた接着剤塗料は、9 3 : 7 イソオクチルアクリレート : アクリルアミド接着剤コポリマーを 59.1 %、イソステアリン酸を 15.0 %、エチルオレエートを 20.0 %、グ

5 4

配合物 24 時間における平均 % 浸透

実施例 1 9

3.0 % 1-イソブチル-1 H-イミダゾ (4 , 5 - c) キノリン-4-アミン (超微粉)

1.5 % イソステアリン酸

8.2 % 接着剤 20.5 ± 6.4

比較例 2 0

3.1 % 1-イソブチル-1 H-イミダゾ (4 , 5 - c) キノリン-4-アミン (超微粉)

96.9 % 接着剤 4.0 ± 1.5

この実施例は、本発明の感圧性接着剤をコーティングしたシート材料が脂肪酸を含まないものと比較して 1-イソブチル-1 H-イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン-4-アミンの浸透において優れていることを示す。

5 6

実施例 21～45

実施例 18 に記載した方法を用い、以下の第 7 表に示す配合物を調製して毛のないハツカネズミの皮膚への浸透を測定した。使用した接着剤は、前述の調製法 1 において調製したイソオクチルアクリレート：アクリルアミド（93：7）コポリマーであった。溶媒は 90：10 酢酸エチル：メタノールであった。使用した 1-イソブチル-1H-イミダゾ（4，5-c）キノリン-4-アミンは超微粉であった。全ての配合物は指示がない限り室温で混合した。2.056 cm²のパッチを使用し、指示がない限り各配合物について 4 回の独立した測定を実施し、結果を平均した。

第 7 表

実施例	接着剤	AMINE	ISO	OLEIC	重 量 % EO	GML	その他	HMS
21	82.1	2.9	15.0					22.5* ± 1.76
22 ^a	78.8	3.0	15.0			3.2		32.4 ± 1.44
23 ^a	72.0	3.0	15.0		10.0			33.8 ± 2.62
24 ^a	75.5	3.0	15.0		5.0	1.5		33.3 ± 2.17
25 ^a	71.9	3.0		51.9	10.0			39.9 ± 5.73
26 ^a	76.9	3.0		20.1				42.2 ± 1.68
27	68.3	3.0	6.0	9.1	12.1	1.5		33.8 ± 5.38
28	69.7	3.0	6.0	9.1	12.1			26.5 ± 2.61
29	70.0	3.0	6.0	13.0	8.0			44.3 ± 7.69
30	66.9	3.0		20.0	10.1			33.2 ± 7.78
31	72.0	3.0	15.0				10.0 ^c	28.4 ± 3.48
32	71.9	3.0		15.0			10.1 ^d	33.3 ± 2.90
33	65.2	3.0	6.0	13.1	8.1	1.5	3.1 ^b	46.3 ± 3.44
34	65.4	3.0	9.0	18.0		1.6	3.0 ^b	74.5 ± 3.10
35	64.0	3.0	10.0	20.0		1.6	1.5 ^b	81.4 ± 5.36
36	63.9	3.0	30.0			1.5	1.6 ^b	75.3 ± 5.21
37	63.8	3.0		30.1		1.5	1.5 ^b	80.6 ± 5.41
38	60.1	3.1	10.0	19.8	5.5	1.5		89.3 ± 4.97
39	58.7	3.0	10.1	19.8	5.8	1.6	1.0 ^b	88.0 ± 0.29
40	61.9	3.0	10.0	20.0	5.0			69.0 ± 3.00
41	60.2	3.0	10.3	20.0	5.0		1.5 ^b	80.0 ± 1.24
42	58.8	3.5	10.1	20.0	5.1	1.5	1.0 ^b	86.0 ± 0.78
43	58.3	4.0	10.2	20.2	5.0	1.5	1.0 ^b	84.0 ± 2.01
44	57.5	4.5	9.9	20.0	5.4	1.5	1.1 ^b	84.0 ± 3.61
45	57.3	5.1	10.1	20.0	5.0	1.5	1.0 ^b	87.0 ± 7.23

AMINE = 1-イソブチル-1H-イミダゾ〔4, 5-c〕キノリン-4-アミン

ISO = イソステアリン酸

OLEIC = オレイン酸

EO = エチルオレエート

GML = グリセリルモノラウレート (ミシガン州モンロー (Monroe) のラウリシディン・インコー

ボレーテッド (Lauricidin, Inc.) から Lauricidin という商標名で入手しうる)

HMS =毛のないハツカネズミの皮膚モデルにおける24時間の%浸透

- a 40℃の恒温室内においた水平振盪機
- b N, N-ジメチルドデシルアミン-N-オキシド
- c イソプロピルミリステート
- d ジイソプロピルアジペート
- e 3回の独立した測定を行った

実施例 46～48

超微粉碎していない1-イソブチル-1H-イミダゾ〔4,5-c〕キノリン-4-アミンを用いて調製した感圧性接着剤をコーティングしたシート材料

実施例18の一般的な方法を用い、以下に示す配合物を調製した、乳鉢と乳棒を用いて粉碎した1-イソブチル-1H-イミダゾ〔4,5-c〕キノリン-4-アミンを用いた。接着剤は、前述の調製法1において調製した93：7イソオクチルアクリレート：アクリルアミドコポリマーであった。溶媒は90：10酢酸エチル：メタノールであった。全ての配合物は室温で混合した。

実施例

	46	47	48
1-イソブチル-1H-イミダゾ〔4,5-c〕キノリン-4-アミン	5.0	3.0	3.0
エチルオレエート	5.1	5.0	8.0
イソステアリン酸	10.0	10.0	6.0
オレイン酸	20.0	20.0	13.0
グリセリルモノラウレート	1.5	1.5	1.5
N,N-ジメチルデシルアミン-N-オキッド	1.0	1.1	3.0
接 着 剤	57.4	59.3	65.4

実施例46、47及び48の配合物を、毛のないハツカネズミの皮膚モデル（各配合物当り4回の独立した測定）及びテンジクネズミモデルで調べた。指示がない限り、2.056cm²のパッチを用いた。実施例1のクリームをテンジクネズミモデルにおいてパッチと共に使用した。結果を第8表にまとめた。

第 8 表

配合物	24時間における%浸透	障害阻害%	インターフェロニン量 (活性度/mL)
実施例46	36.6 ± 0.88	14	700
実施例47	39.8 ± 1.44	86 ^a	4533 ^a
実施例48	30.8 ± 0.88	79	2266
実施例1		93 ^a	> 6400 ^a
		93	> 6400

^a 3.88cm²のパッチを使用した。

実施例 49～51

粒度の影響を示す実施例

実施例18の一般的な方法を用い、種々の粒度の1-イソブチル-1H-イミダゾ〔4,5-c〕キノリン-4-アミンを含む以下に示す配合物を調製して毛のないハツカネズミの皮膚モデルへの浸透を測定した。使用した接着剤は、前述の調製法1で調製した93：7イソオクチルアクリレート：アクリルアミドコポリマーであり、使用した溶媒は90：10酢酸エチル：メタノールであり、配合物はその調製中40℃において72時間振盪した。2.056cm²のパッチを用い、各配合物について4回の独立した測定を行った。

実施例	49 ^a			50 ^b			51 ^c		
	1-イソブチル-1H-イミダゾ〔4, 5-c〕キノリン-4-アミン	キノリン-4-アミン	エチルオレエート	イソステアリン酸	オレイン酸	グリセリルモノラウレート	N, N-ジメチルドデシルアミン-N-オキシド	接着剤	24時間における%浸透
64	5.0	5.0	10.1	20.0	1.5	1.0	57.4	40.5±1.99	26.8 ^a
									32.9 ^b
									1.7 ^c

リマー 2.8750 g、エチルオレエート 0.2548 g、N, N-ジメチルドデシルアミン-N-オキシド 0.0510 g、グリセリルモノラウレート (ラウリン酸・インコーポレーテッドより入手) 0.0820 g 及び 90 : 10 酢酸エチル : メタノール 14.0457 g を添加した。このものを水平振盪機上室温で 30 時間振盪した。次いで一般的に実施例 18 の手順に従って経皮吸収パッチを調製した。

4. 図面の簡単な説明

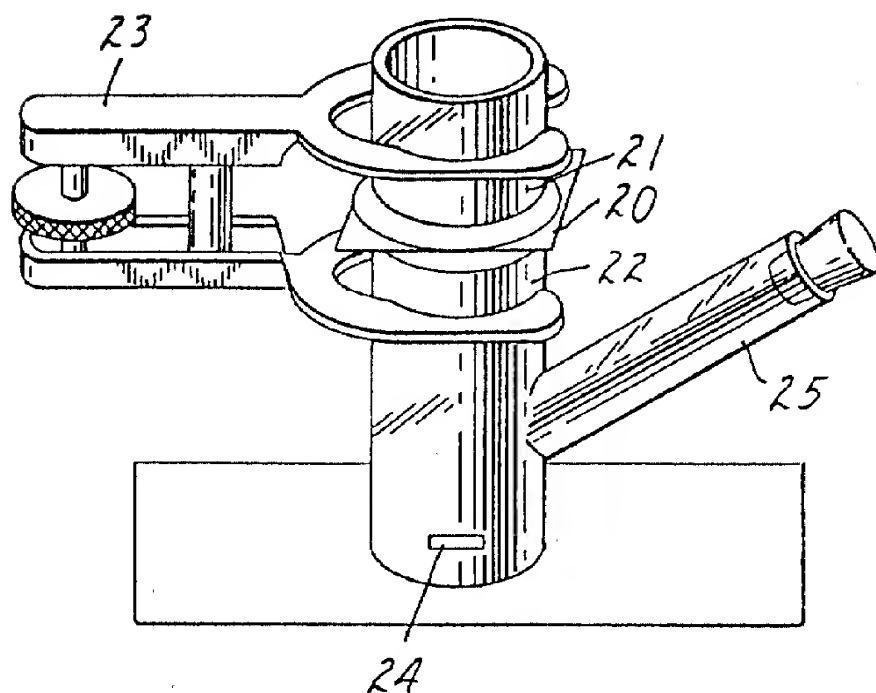
図面は、1-イソブチル-1H-イミダゾ〔4, 5-c〕キノリン-4-アミンの哺乳動物の皮膚への浸透を測定するための拡散セルの等距離投影図である。

実施例 52

実施例 49 と同一の割合の同一の成分を有する配合物を別の方法で調製した。1-イソブチル-1H-イミダゾ〔4, 5-c〕キノリン-4-アミンをオレイン酸及びイソステアリン酸と混合し、1-イソブチル-1H-イミダゾ〔4, 5-c〕キノリン-4-アミンが完全に溶解するまで 40℃ で振盪した。残りの成分を添加し、40℃ で 72 時間振盪した。実施例 18 の一般的な方法により 2.056 cm² のパッチを調製した。3 回の独立した測定を行ない、24 時間における平均振盪を見出したところ、投薬量の 69.7 ± 1.24 % であった。

実施例 53

2.4734 g の 1-イソブチル-1H-イミダゾ〔4, 5-c〕キノリン-4-アミン、3.3315 g のイソステアリン酸及び 6.6763 g のオレイン酸の混合物を調製した。1.8738 g の前記混合物に、前記調製法 2 で調製した 93 : 7 イソオクチルアクリレート : アクリルアミド接着剤 コポ



第1頁の続き

⑤Int. Cl. ⁵	識別記号	庁内整理番号
A 61 K 47/12	E	7624-4C
// C 07 D 471/04	1 0 5 C	8829-4C

⑫発明者	ヘレン ジェイ シュ ルツ	アメリカ合衆国 ミネソタ州 ール スリーエム センター (番地なし)	55144-1000 セント ポ
⑫発明者	グレゴリー アール ネルソン	アメリカ合衆国 ミネソタ州 ール スリーエム センター (番地なし)	55144-1000 セント ポ
⑫発明者	アミット ケイ ミト ラ	アメリカ合衆国 ミネソタ州 ール スリーエム センター (番地なし)	55144-1000 セント ポ
⑫発明者	ステイヴン エム バージ	アメリカ合衆国 ミネソタ州 ール スリーエム センター (番地なし)	55144-1000 セント ポ

手続補正書(方式)

平成 2.6.-5 日
適

特許庁長官 吉田文毅 殿

1. 事件の表示 平成1年特許願第324874号

2. 発明の名称 1-イソブチル-1H-イミダゾ[4,5-
-C]キノリン-4-アミンを含む局所的
配合物及び経皮吸収投薬系

3. 補正をする者

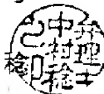
事件との関係 出願人

名称 ライカー ラボラトリース
インコーポレーテッド

4. 代理人

住所 東京都千代田区丸の内3丁目3番1号
電話(代) 211-8741

氏名 (5995) 弁理士 中 村



5. 補正命令の日付 平成2年5月29日

6. 補正の対象 明細書

7. 補正の内容 別紙のとおり

願書に最初に添付した明細書の浄書
(内容に変更なし)方式
審査 (3)